

Arzneimittelsicherheit

Wirksamkeit von Medikamenten muss auch nach Zulassung geprüft werden

Unabhängige Studien könnten durch die Einrichtung eines Fonds bei einer Behörde finanziert werden, in den Pharmaindustrie, Krankenkassen und Regierung einzahlen.

Man kann nicht sagen, dass Dr. Catherine Cornu und ihre Kollegen sich keine Mühe gegeben hätten. Sieben Jahre lang hat die EUTERP-Gruppe belgischer, französischer, italienischer und spanischer Gynäkologen versucht, eine europäische Studie auf den Weg zu bringen, die eine der peinlichsten Wissenslücken ihres Fachbereichs schließen soll: Lohnt sich die langfristige Hormonersatztherapie?

An 45 000 Frauen wollten die Europäer klären, ob die von vielen Frauenärzten zur Vorbeugung gegen Herzkrankheiten und Osteoporose empfohlene Therapie das Leben der Patientinnen verlängert, welchen Krankheiten sie vorbeugt und welche sie begünstigt. Der Glaube an den Nutzen der Präparate beruht bislang auf unzuverlässigen Studien, ein potenzieller Nutzen der Langzeittherapie mit Östrogen-Gestagen-Präparaten zur Prävention und Lebensverlängerung konnte niemals bewiesen werden.

Doch das ebenso notwendige wie ehrgeizige Projekt scheiterte kläglich, bevor es richtig beginnen konnte: Jene Pharmafirmen, die mit den Präparaten Milliarden-Umsätze machten, waren nicht bereit, die Studie finanziell zu unterstützen. Peinlich war, dass schließlich sogar die EU-Behörden ihre zugesagten Fördermittel wieder strichen: Das Projekt hatte die von der EU gesetzten Fristen überschritten. Weil die Gruppe keine weiteren Sponsoren finden konnte, zog auch die EU ihre Gelder zurück.

Das Schicksal des Projektes, das die Gruppe im LANCET (1999; 353: 63–64) schildert, liefert eine düstere Beschreibung der Realitäten auf dem europäischen Arzneimittelmarkt: Medikamente werden von den Behörden

Prof. Dr. med. Michael Berger
Prof. Dr. med. Ingrid Mühlhauser

zugelassen und von Ärzten verschrieben, ohne dass die Hersteller gezwungen werden, sichere Beweise für vermutete oder behauptete Wirkungen vorzulegen.

Bei der generellen Verwendung nicht ausreichend geprüfter Medikamente handelt es sich um unkontrollierte Bevölkerungsexperimente – während die Patienten davon ausgehen, mit wirksamen und sicheren Medikamenten behandelt zu werden.

Die Hormonersatztherapie ist nur die Spitze des Eisbergs. Problematisch ist das Fehlen zuverlässiger Belege über Wirksamkeit und Sicherheit immer da, wo Medikamente zur Prophylaxe der Komplikationen chronischer (Alters-)Krankheiten eingesetzt werden: wie die medikamentöse Therapie des Typ-II-Diabetes mellitus, der Hypertonie, der Fettleibigkeit sowie kardiovaskulärer und rheumatischer Erkrankungen. Auf diesen Gebieten nehmen mehrere Millionen Deutsche über Jahre hinweg Medikamente, deren langfristigen Nutzen wir nicht kennen.

Beispiel orale Antidiabetika: In Deutschland wurden 1997 nach Daten des Arzneiverordnungsreports 450 Millionen Tagesdosen der Sulfonylharnstoffe Glibenclamid und Glimepirid für etwa 1,2 Millionen Patienten verschrieben. Die Suche in der medizinischen Fachliteratur der letzten 30 Jahre liefert zwar 8 600 Publikationen über die Sulfonylharnstoffe. Aber nur ganze zwei dieser Untersuchungen helfen bei der Abschätzung von Wirksamkeit und Sicherheit – wesentliche Fragen lassen auch diese

Studien offen. So gibt es ernste Argumente, dass die Medikamente kardiotoxische Nebenwirkungen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und koronarer Herzkrankheit haben. In den USA mussten die Hersteller deshalb entsprechende Warnhinweise in die Beipackzettel aufnehmen.

Wir selbst versuchen seit vier Jahren, die Firma Hoechst Marion Roussel von ihrer Pflicht zu überzeugen, den Verdacht auf kardiotoxische Nebenwirkungen der von ihr weltweit vertriebenen Sulfonylharnstoffe Euglucon® (Glibenclamid) und Amaryl® (Glimepiride) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und koronarer Herzkrankheit in einer europäischen Studie zu klären. Im März 1998 gab ein Unternehmenssprecher öffentlich die Zusage, solch eine Studie zu fördern. Doch bislang weigert sich die Firma, diese Zusage umzusetzen.

Auch das orale Antidiabetikum Glucobay® (Acarbose der Bayer Vital) hat ein Umsatzvolumen von circa 200 Millionen DM pro Jahr erreicht, obwohl keinerlei Beweise für seine Wirksamkeit und langfristige Unbedenklichkeit geltend gemacht werden konnten.

Beispiel Kalziumantagonisten: Mit bestimmten Diuretika und Beta-Blockern stehen seit Jahrzehnten Medikamente zur Verfügung, deren langfristige Wirksamkeit und Sicherheit adäquat dokumentiert sind. Doch die deutschen Ärzte verschreiben lieber die (zudem deutlich teureren) Kalziumantagonisten, obwohl keine einzige direkte Vergleichsstudie zeigt, dass diese so wirksam und sicher wie die älteren Mittel sind. Das Versäumnis, derartige Studien durchzuführen, hat zur Folge, dass die Fachwelt derzeit einen Streit über mög-

liche Gefahren bei Langzeitanwendung führen muss, ohne sichere Argumente zu haben.

Die Forderung, dass ein über Jahre verwendetes Medikament auch zeigen muss, dass es über Jahre wirksam und sicher ist, ist so simpel und logisch, dass man sich wundert, warum es dennoch diese Wissenslücken geben kann. Warum werden die notwendigen Studien zur Abwendung von Risiken für Millionen von Menschen dennoch nicht durchgeführt? Dahinter stehen mehrere Gründe: Die Motivation der Firmen zu den nötigen Studien ist gering, solange sich die Medikamente auch so verkaufen. Die Studien sind teuer und langwierig, denn Effekte etwa auf die Herzinfarkttrate lassen sich oft erst nach Jahren beurteilen, und man muss Tausende von Patienten vergleichen, um zu statistisch abgesicherten Ergebnissen zu kommen. Und die Studien bergen schließlich ein unternehmerisches Risiko: Sie könnten ja auch belegen, dass ein Medikament wirkungslos oder einem anderen unterlegen ist.

Das eigentliche Problem ist aber, dass die Firmen von Arzneimittelbehörden und den Ärzten nicht in die Pflicht genommen werden. Leider werden für die Zulassung derartiger Medikamente durchweg nur Daten zur kurzfristigen Wirkung auf Surrogat-Parameter (zum Beispiel Senkung von Blutdruck, Blutzucker, Gewicht, Cholesterin) vorgelegt, ohne dass die eigentlich entscheidenden, Patienten-orientierten Endpunkte – wie Verringerung des Risikos von Herzinfarkten, Erblindungen und/oder Verlängerung der Lebenserwartung – geprüft worden sind. Solche weitergehenden klinisch-pharmakologischen Prüfungen der Medikamente obliegen freiwilligen Initiativen in der Zeit nach ihrer Zulassung.

Andererseits geben die Firmen auch nach der Markteinführung astronomische Summen für Studien aus. Doch deren primärer Zweck ist nicht der der Dokumentation der Arzneimittelwirkungen, sondern die Unterstützung der Markteinführung und des Marketings. Anstatt beispielsweise direkte Vergleichsstudien mit anderen Präparaten durchzuführen, wird immer wieder auf die „guten Erfahrungen“ aus der Anwendung der Präparate bei enorm großen Patien-

tenzahlen in kurzfristigen Studien verwiesen. In dieser irreführenden Argumentation werden die Pharmafirmen durchweg von „Meinungsführern“ unterstützt, die auf der Honorarliste der Industrie stehen, wie am 8. Januar 1998 durch Henry T. Stelfox im New England Journal of Medicine im Hinblick auf Kalziumantagonisten aufgedeckt worden ist.

Strengere Auflagen

Das Problem an der Zulassung eines Medikaments aufgrund von Surrogat-Parametern ist, dass kurzfristige Wirkungen als Maß für den langfristigen Wert eines Medikaments unzuverlässig sind (Mühlhauser und Berger, Dt Ärztebl 1996; 93: A-3280–3283 [Heft 49]). Das Problem schilderte im August eine prominente Gruppe amerikanischer und europäischer Autoren im „Journal of the American Medical Association“ (Psaty et al. JAMA 1999; 282: 786–790): Es gibt durchaus eine Reihe von Medikamenten, bei denen sich positive Wirkungen auf Surrogat-Parameter in langfristigen Studien bestätigt haben.

Aber es gibt ebenso viele Beispiele, wo die Experten mit Schrecken einsehen mussten, dass ein Medikament mit positiven Wirkungen auf einen Surrogat-Parameter dann doch unerwartete Nebenwirkungen hatte, die Gesundheit oder das Leben der

Patienten gefährden (*siehe Kasten*). Das Tückische ist, dass kein Mensch sicher sein kann, in welche Gruppe eine bestimmte Substanz fällt, bevor sie nicht erprobt wurde.

Curt Furberg und Kollegen begründen Anfang Oktober im LANCET (1999; 354: 1202–1204), dass nicht einmal Medikamente einer „Klasse“ ohne direkten Vergleich als gleichwertig gelten dürfen. Mit dem Argument „Klasseneffekt“ ersparen sich viele Hersteller die Kosten der Erprobung ihrer Präparate, indem sie auf Studien der Konkurrenz verweisen. Bei Beta-Blockern, ACE-Hemmern, Statinen, Kalziumantagonisten und nichtsteroidalen Anti-Rheumatika ist dieses Marketing sogar die Regel. Viele Beispiele zeigen, dass diese Argumentation ernste Risiken bedeuten kann, weil auch zwei Substanzen einer „Klasse“ sich in Wirksamkeit und Sicherheitsprofil deutlich unterscheiden können. So musste ein Dutzend nichtsteroidaler Anti-Rheumatika schließlich aus Sicherheitsgründen wieder vom Markt genommen werden.

Solche Mängel sind nicht länger hinnehmbar. Eine Möglichkeit zur Lösung des Problems wären strengere Zulassungskriterien. Bei der Zulassung eines Medikaments, das zukünftige Ereignisse verhindern soll, müssen entsprechende langfristige Studien zur Auflage gemacht werden. Diese Studien müssen nicht unbedingt schon bei der Zulassung vorliegen. Es

Wo Surrogat-Marker zum Irrtum führten

- Der Kalziumantagonist Mibefradil wurde letztes Jahr kurz nach der Zulassung vom Hersteller wegen unerwarteter Toxizität wieder vom Markt genommen.
- Bei Frauen mit KHK führte die Östrogen/Gestagen-Behandlung im ersten Jahr zu einer Steigerung der Herz-Kreislauf-Todesfälle, Beinvenenthrombosen und Lungenembolien nahmen zu (JAMA 1998; 280: 605). Nach vier Jahren hatte die Therapie im Vergleich zu Placebo keinen positiven Effekt.
- Antiarrhythmika verringern bei Hochrisiko-Patienten zwar Extrasystolen, die Mortalität war aber fast verdoppelt (CAST Studie, JAMA 1993; 270: 2451). Der amerikanische Journalist Thomas J. Moore (Simon & Schuster, New York, 1995) errechnete, dass durch diesen Fehler in der Arzneimittelbewertung mehr Amerikaner umgekommen sind als infolge des Vietnam-Krieges.
- Clofibrat senkt zwar den Serum-Cholesterin-Spiegel wirkungsvoll, was zu seiner Akzeptanz in der Ärzteschaft führte. Eine europäische Großstudie der WHO zeigte aber, dass die Lebenserwartung der Patienten eindeutig verkürzt war.
- Beta-Karoten (für Raucher zur Prävention von Lungenkrebs) führte zur Anhebung des erniedrigten Vitaminspiegels, aber auch zur Zunahme der Lungenkrebs-Mortalität (New Engl J Med 1994; 330: 1029 und 1996; 334: 1150).

wäre durchaus denkbar, ein Medikament auch weiterhin aufgrund von Effekten auf Surrogat-Parameter zuzulassen, ihm sozusagen – so wie es bereits jetzt geschieht – einen Vertrauensvorschuss zu gewähren.

Doch an die Zulassung muss streng die Pflicht des Unternehmens gebunden sein, die langfristige Endpunkt-ausgerichtete Studie baldmöglichst nachzuliefern. Der Zwang zur Durchführung derartiger Studien kann aber auch von einer aufgeklärt-kritischen Ärzteschaft ausgehen, die als Grundlage für das Rezeptieren die wissenschaftliche Evidenz für Nutzen und Sicherheit der Medikamente einfordert.

Wenn die Pharma-Firmen nicht auf diese Weise in die Pflicht genommen werden können, dann muss der Staat bereit sein, seine Bevölkerung zu schützen. In den USA haben die Behörden die Verantwortung akzeptiert: Dort werden Milliarden-Summen zur Durchführung von Studien zur Arzneimittel-Wirkung und -Sicherheit bereitgestellt. Alleine die Women's Health Study, in der unter anderem die Hormonersatztherapie erprobt wird, kostet 400 Millionen Dollar. Die Ergebnisse aus dieser amerikanischen Studie werden jedoch nur eingeschränkt auf Europa übertragbar sein, da hier überwiegend andere Hormon-Präparate verordnet werden.

In Europa sind derartige Projekte derzeit unmöglich – vor allem weil es kein Geld dafür gibt. Deshalb sollte eine Möglichkeit geschaffen werden, wichtige Fragen auch ohne das Wohlwollen von Pharmafirmen zu klären. Wir plädieren für die Einrichtung eines Fonds bei einer Bundes- oder Europa-Behörde, in den die Parteien des Gesundheitswesens einzahlen (Pharmaindustrie, Kassen, Regierung) und aus dem notwendige unabhängige Studien finanziert werden. Dabei sollte man sich auf die Untersuchung von Medikamenten beschränken, von denen ein relevanter Fortschritt zu erwarten ist.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Michael Berger
Heinrich-Heine-Universität
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
E-Mail: bergermi@uni-duesseldorf.de

Pharmazeutische Betreuung

Patienten werden bessere „Manager“ ihrer Erkrankung

Untersuchung mit Asthma-Patienten in Hamburg belegt objektive und subjektive Verminderung der Symptome sowie eine Verbesserung der Lebensqualität.

Nach Daten aus den USA und Nordeuropa können Apotheken durch strukturierte „Pharmazeutische Betreuung“ von Patienten deutlich zur effektiveren Arzneimittelbehandlung beitragen. In Hamburg wurden die Ergebnisse einer Studie vorgestellt, die dies auch für die Asthmabehandlung nahe legt. Die Untersuchung wurde aus Beitragsgeldern der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA) finanziert und in Kooperation mit der Hamburger Apothekerkammer organisiert. Von den etwa vier Millionen Asthmatikern in Deutschland sterben circa 6 000 jährlich an Komplikationen ihrer Krankheit. Zu den Ursachen von Therapieversagen gehören:

- totales Fehlen von Medikation
- Non-Compliance
- die Anwendung „richtiger“ Medikamente zur falschen Zeit
- Unterdosierungen oder
- Überdosierungen

Zu den Folgekosten solcher „Medikamentenfehler“ tragen vermeidbare Krankenhaus-Einweisungen wesentlich bei. Ein Tag im Krankenhaus koste 800 DM, ein Jahr Arzneimittelbehandlung dagegen nur 1 300 DM, berichtete Dr. Martin Schulz (Eschborn). An der Hamburger Untersuchung nahmen 161 Studien- und 81 Kontroll-Patienten teil, außerdem 26 Studien- und 22 Kontroll-Apotheken und circa 120 Ärzte. Zielparameter waren Besserung von Gesamtzustand, Lebensqualität, Asthma-Wissen und die Fähigkeit und Motivation zum „Selbstmanagement“.

Die Teilnehmer wurden über ein Jahr alle sechs Wochen durch Einzelgespräche in Apotheken beraten, inklusive Inhalationstechnik, Peak-

Flow-Messung und Patienten-Tagebuch. Bei der Kontrollgruppe fiel diese Beratung weg. Hier würden Peak-Flow und Inhalationstechnik nur zu Beginn und nach sechs Monaten demonstriert, und sonst würde nur mit Fragebögen gearbeitet, berichtete Prof. Franz Petermann (Bremen).

Anfangs glaubten sehr viele der Patienten, ihr Asthma sei psychisch verursacht oder angeboren, und im Notfall sei Inhalieren von Kortikoiden nötig. Im Vergleich zur Kontrollgruppe fand sich in der Studiengruppe eine kontinuierlich höhere Zunahme von Lebensqualität und Asthma-Wissen. Die Fertigkeiten zum selbstständigen Management der Krankheit stiegen „hochsignifikant“ stärker unter pharmazeutischer Betreuung, ebenso Compliance und therapeutische Mitarbeit.

Gemessen an der Häufigkeit der Symptome, Medikamentenverbrauch, Spirometrie und Lungenfunktion, sei der Asthma-Schweregrad beider Gruppen anfangs vergleichbar gewesen, sagte Prof. Christian Bergmann (Bad Lippspringe). Nach sechs und zwölf Monaten hätten sich diese Parameter jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe, bei der sich nichts änderte, signifikant gebessert. Die Patienten selbst schätzten ihren Zustand jeweils noch besser ein als die Ärzte.

Nachdem erstmals der Nutzen der pharmazeutischen Betreuung belegt sei und erhebliche Einsparungen von Folgekosten bei der Asthma-Behandlung möglich würden, könnte ein Teil dieser Gelder als Honorar den beteiligten Apotheken zufließen. Ohne Honorar könnten Apotheker diesen Dienst nicht leisten, betonte abschließend der ABDA-Präsident Hans-Günter Friese. Wolfgang Sass